

ADÉNOME LANGERHANSIEN ET GROSSESSE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION ORIGINALE)

THÈSE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 décembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DELORME Gérard

Né le 19 juillet 1934 à Saint-Etienne (Loire)



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON

1964

ADÈNOME LANGERHANSIEN ET GROSSESSE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION ORIGINALE)

THESE

présentée

A LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 18 décembre 1964

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

DELORME Gérard

Né le 19 juillet 1934 à Saint-Etienne (Loire)



Jean POLGE
Imprimeur
6 bis, Rue Janin
LYON
1964



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyens honoraires :

MM. J. LEPINE, membre de l'Institut
H. HERMANN, correspondant de l'Institut

Doyen : M. J.-F. CIER

Assesseurs : M. LEVRAT
L. REVOL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

PROFESSEURS

MM.	
CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (déta- ché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale B
P.-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVN	Pharmacie chimique et Pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-phthisiologie
CREYSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et Hygiène du 1er âge.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et Pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT L.	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J.-F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X...	Biologie médicale et pharmacodynamie
X...	Clinique des maladies infectieuses
X...	Clinique gynécologique
X...	Thérapeutique

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. LIARAS	Clin. chirurg. propéd.
BERTOYE	Bactériologie	LECUIRE	Neuro-chirurgie
MANSUY	Neuro-chirurgie	REVOL L.	Médecine générale
COLLET	Chimie pharmaceutique	GOINARD	Thérapeut. chirurgicales
SARROUY	Clinique de pédiatrie	CIER A.	Pharmacie chimique et Pharmacologie
LACROIX	Hygiène et Climatologie	PONT. M.	Médecine générale

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. ROMAN	Parasitologie	MM. de SOLLIERS	Chimie analytique
FEROLDI	Anatomie pathologique	DESPIERRES	Médecine générale
MORET	Physique biologique	TOLOT	Médecine du travail
ODDOUX	Botanique et cryptogamie	GARIN	Parasitologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS TITULAIRES

MM. CREYSSEL R.	Chimie biologique	MM. MICHEL	Anesthésiologie
THIVOLET	Hygiène	FRANÇOIS	Pédiatrie et puériculture
PINET	Electro-radiologie	MICHOULIER	Chirurgie générale
GUYOTAT	Neuro-Psychiatrie	COLOMB	Dermatologie
DESCOTES	Chirurgie générale	LAMBERT	Médecine générale
JOUVET	Pathologie expérimentale	FRIES	Médecine générale
PEYRIN	Physique biologique	GILLY	Pédiatrie
TOMMASI	Anatomie pathologique	ROBERT	Médecine générale
BUFFARD	Electro-radiologie	BOUCHET	Anatomie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique	BETHENOD	Pédiatrie
de MOURGUES	Stomatologie	GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses	LABRE	Pédiatrie
REBOUILLAT	Chirurgie générale	SOURTELLE	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie	VIALA	Médecine générale
DELAHAYE	Médecine générale	VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
DELEUZE R.	Anesthésiologie		
GIRAUD M.	Electroradiologie diagnostique et thérapeutique	KALB	Pneumo-phthisiologie

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS STAGIAIRES

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie	MM. FAUCON	Biologie médicale et Pharmacodynamie
GIROD	Histologie et embryologie		Physiologie
GRAS	Chimie biologique	FLANDROIS	
MALLEIN	Chimie analytique	VIALIER-	Bactériologie
RIFFAT	Hygiène	RAYNARD	Pharmacie galénique
		ROLLET	

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. BONAMOUR	Ophtalmologie	MM. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
COLIN	Médecine légale	GARDE	Médecine générale
de MOURGUES	Chirurgie générale	HUGONNIER	Ophtalmologie
DEVIC	Médecine générale	MARET	Chirurgie générale
DUMONT M.	Obstétrique	MORNEX	Médecine générale
DURAND	Urologie	NORMAND	Médecine générale
FRANCILLON	Chirurgie générale	PERRIN A.	Médecine générale
SAUBIER	Chirurgie générale	DUMAS	Stomatologie
SCHOTT	Neuro-Psychiatrie	GARMIER	Obstétrique
ALLEGRE	Neuro-chirurgie	NOEL G.	Médecine générale
CHASSARD	Electro-Radiologie	SCHNEPP	Orthopédie
FAYASSE	Orthopédie		

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

BERTRAND, Président, VACHON, FRANCILLON, NOTTER

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA GRAND-MERE

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES BEAUX-PARENTS

A MES ENFANTS CHRISTOPHE ET NATHALIE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BERTRAND

Professeur de Clinique Chirurgicale

Il nous a fait le grand honneur de présider
notre jury.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de
nos remerciements et de notre profond respect.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VACHON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FRANCILLON

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NOTTER

Ils ont bien voulu accepter de nous juger.

Qu'ils nous permettent de leur adresser nos
remerciements et nos respectueux hommages.

A MONSIEUR LE DOCTEUR GILBERTAS

Chirurgien du Centre Hospitalier de Chambéry

Au cours de notre internat son intuition clinique et la sûreté de son geste chirurgical nous ont beaucoup frappé.

Il nous a confié ce travail et aidé dans son élaboration.

Qu'il soit assuré de notre sincère attachement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR EDMOND PEYRET

Médecin Phtisiologue du Centre Hospitalier de Chambéry

Il nous a permis de découvrir la pneumo-phtisiologie.

Sa gentillesse et la vivacité de son sens clinique nous ont grandement aidé.

Qu'il soit assuré de notre grande reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FRANCIS STEFANINI

Médecin du Centre Hospitalier de Chambéry

Plus qu'un maître, il fut un ami.

Qu'il trouve ici l'expression de notre gratitude.

AUX MEDECINS ET CHIRURGIENS
DU CENTRE HOSPITALIER DE CHAMBERY

MESSEURS LES DOCTEURS :

BARJHOUX

BELLY

BLANCHARD

BOURGEOIS

LANÇON

MARCY

PECCOUD-CELLIERE

PERREAU

REYNAUD

TRUCHET

VIONNET

A NOS CAMARADES D'INTERNAT

ADENOME LANGERHANSIEN ET GROSSESSE

(A PROPOS D'UNE OBSERVATION ORIGINALE)

INTRODUCTION

Eventualité clinique peu fréquente, posant des problèmes diagnostiques difficiles, les tumeurs insulino-sécrétantes du pancréas n'en comptent pas moins une indication opératoire formelle.

Or cette indication est le plus souvent portée sur une symptomatologie clinique variable en l'absence de données radiologiques précises et surtout sur des arguments biologiques.

Parmi ces arguments, l'hypoglycémie est au premier plan mais dans l'éventail étiologique de cette hypoglycémie l'adénome langerhansien n'occupe qu'une faible portion. C'est pourquoi divers arguments cliniques et biologiques ont été proposés dont il est difficile d'apprécier la juste valeur vue la relative fréquence de l'affection.

Il nous a donc semblé intéressant de rapporter une observation d'hypoglycémie par adénome langerhansien dont l'origine ne repose pas tant sur les étapes diagnostiques que sur la survenue d'une grossesse au décours de son évolution.

Ainsi se trouve posé le problème des relations entre l'état gravis et l'adénome pancréatique.

Après avoir rapporté l'observation nous étudierons successivement l'aspect clinique puis paraclinique pour en arriver au traitement chirurgical seule garantie d'une guérison valable.

OBSERVATION

Le 15 novembre 1962 M^{me} D..., âgée de 24 ans, est hospitalisée au Centre Hospitalier de Chambéry (D^r LETURQUE) dans le service du D^r PERREAU pour syncopes. Le 14 novembre elle a présenté au cours de son travail une perte de connaissance brutale qui a duré plus de deux heures mais n'a été accompagnée d'aucun phénomène épileptiforme. Le 15 novembre au matin, alors qu'elle était alitée chez elle, une nouvelle perte de connaissance est survenue sans prodrome, sans phénomène associé, mais de survenue progressive avec sudation abondante. On n'a constaté ni crise épileptique ni émission d'urine.

A l'entrée dans le service du D^r PERREAU, un bilan biologique montre en particulier: une glycémie à 0,30 qui, après quelques heures de repos, passe à 0,60.

L'hyperglycémie provoquée alors pratiquée donne les résultats suivants:

avant glucose: glycémie	0,50
7 heures 30	0,55
8 heures	0,60
8 heures 30	0,90
9 heures	0,85
9 heures 30	0,75

L'aire d'hyperglycémie provoquée est de 2,86 cm², le reste du bilan montre un taux de prothrombine à 100 %, un test de Trémolière où 31 % de l'iode absorbé est éliminé en 24 heures, des transaminases S.G.O.T. à 18 unités, S.G.P.T. à 15 unités, une amylasémie à 5 unités W, une amylasurie à 32 unités W, un test de Thorn avec chute de 87 % du taux des éosinophiles, les 17 céstéroïdes à 20 mg par 24 heures, des 17 hydroxycorticoides à 6 mg par 24 heures.

Le 16 novembre on pratique un E.E.G.: le rythme de base au repos est un rythme alpha bien marqué et régulier à 10 C par seconde métrique réagissant très bien à l'ouverture des yeux. Les divers mon-

tages de repos puis l'hyperpnée montrent de même des rythmes très réguliers avec quelques bribes de rythme en arceaux, en rolandiques droites, avec très bonnes réactions aux diverses stimulations. La stimulation lumineuse intermittente entraîne très bien à son tour les rythmes bi-occipitaux. La compression des globes oculaires n'apporte rien. En conclusion tracé normal.

Le D^r BLANCHARD, consulté, conclut à la probabilité d'un adénome pancréatique et fait pratiquer une cholécystographie qui montre une lithiasé vésiculaire, le cholédoque étant par contre de calibre normal. La radiographie gastrique montre un estomac normal.

La malade est ensuite examinée par le P^r VACHON qui complète l'investigation par une stratigraphie axiale transverse: le pancréas est plutôt petit avec une saillie discrète de la portion isthmique mais sans que l'on puisse constater un nodule faisant penser à un adénome. Il conseille d'essayer un traitement avec somathormone injectable et cortancyl, cela coïncidant avec un repos complet.

Le 28 novembre on pratique un nouveau test de Thorn dont les résultats sont les suivants:

— avant injection d'A.C.T.H.: 148 éosinophiles par mm³

— après injection d'A.C.T.H.: 20 éosinophiles par mm³

soit une chute de 87 %.

La persistance des troubles hypoglycémiques fait décider une intervention exploratrice du pancréas et de la vésicule. Mais alors que la malade est hospitalisée en vue de cette intervention, à la fin du mois de mai 1963 on découvre une grossesse de un mois environ confirmée biologiquement. Comme il s'agit d'une première grossesse on préfère renvoyer la malade chez elle en continuant le traitement médical.

Plusieurs épisodes hypoglycémiques surviennent à nouveau et le 12 juillet 1963 la glycémie est à 0,40.

On intervient le 17 juillet (D^r GILBERTAS):

A.G.: médiane sus-ombilicale s'étendant vers le bas au-dessous de l'ombilic. Ouverture de l'arrière cavité des épiploons. On découvre vers la base antérieure du pancréas un petit nodule de la grosseur d'un noyau de cerise dont la consistance est très différente alors que l'aspect extérieur n'évoque rien. La palpation soigneuse de tout le reste de la glande avec décollement rétro pancréatique ne permet pas de sentir d'autre noyau.

Incision du pancréas. Il est possible d'énucléer de façon extrêmement nette un noyau de 11 mm environ dont la consistance, très différente du reste du tissu pancréatique, permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'un adénome. Hémostase de la petite loge pancréatique. Dissection de la vésicule qui est tendue. Au niveau du bassinnet on sent un gros calcul. Ligature de l'artère cystique. Dissection du canal cystique par l'intermédiaire duquel on pratique une radiographie biliaire montrant un cholédoque normal et une manométrie montrant une pression de 16 cm d'eau. Cholécystectomie dite idéale sans drainage. Fermeture pariétale au fil métal 25.

Le résultat de l'examen histologique est le suivant (Pr FEROLDI) : les deux fragments examinés sont effectivement le siège d'un adénome langerhansien. La tumeur est de structure lobulée ou cordonnale, les cellules sont de petites tailles assez irrégulières avec un protoplasme acidophile légèrement granuleux et un noyau régulier riche en chromatine. Ça et là les cordons se creusent de petites cavités de désintégration ou de lacunes pseudoglandulaires. Entre ces formations épithéliales s'observe un stroma conjonctif très richement vascularisé avec quelques capillaires du type sinusöide. En définitive : adénome langerhansien sans signe de malignité histologique.

Les suites immédiates sont simples. La glycémie, surveillée régulièrement, remonte immédiatement, les premiers dosages étant modifiés par les solutés glucosés intraveineux.

Le 18 juillet la glycémie du matin est de 1,55 g; celle du soir de 1,30 g. La réserve alcaline est à 48 volumes.

Les glycémies suivantes :

- le 19 juillet 1,20 g
- le 20 juillet 1,15 g
- le 22 juillet 0,83 g
- le 24 juillet 0,70 g
- le 25 juillet 0,70 g
- le 26 juillet 0,78 g
- le 27 juillet 0,70 g
- le 30 juillet 0,82 g
- le 2 août 0,75 g

C'est donc après des suites très simples que le 3 août la malade rentre chez elle.

La grossesse semble, par ailleurs, évoluer normalement.

Mais quelques jours plus tard apparition d'une tuméfaction épigastrique profonde et légèrement douloureuse nécessitant une nouvelle hospitalisation et une intervention d'urgence le 7 août (D^r TRUCHET) :

A.G. : médiane sus et para-ombilicale itérative. On découvre d'abord un estomac et un cadre duodénal nettement dilatés. Une sonde introduite par l'œsophage ne ramène pas de liquide. Une ponction gastrique évacue environ 1 litre 1/2 de liquide. Lorsque l'estomac est évacué on constate que la dilatation est due à la pince mésentérique elle-même due à un œdème de la région pancréatique. On procède à une nouvelle incision du ligament gastrocolique pour pénétrer dans l'arrière cavité, celle-ci étant trop œdématiée on hésite à introduire à l'aveugle un instrument en mousse dans le pancréas pour évacuer une collection que l'on sent nettement. On se contente de placer un drain dans l'arrière cavité. Reconstitution de la paroi au fil métallique. On maintient la sonde d'aspiration à demeure. Les suites sont dès lors très simples. La tuméfaction disparaît progressivement et la malade quitte la clinique un mois plus tard.

Depuis elle ne présente aucun trouble digestif et la glycémie est restée légèrement inférieure à la normale, les chiffres étant les suivants :

- le 12 août 0,80
- le 13 septembre 0,80

La grossesse a évolué normalement et la malade a accouché d'un enfant de 3,100 kg en bonne santé sans aucune malformation.

Revue le 18 novembre 1964, M^{me} D... est en bonne santé et ne signale aucun incident. La glycémie faite ce jour est à 0,83 g.

En conclusion : la cure chirurgicale de l'adénome langerhansien a amené une guérison complète et les troubles hypoglycémiques ont totalement disparu.

Le P^r VACHON nous a fait le grand honneur de nous signaler l'observation identique d'une malade, qu'il a eu l'occasion de voir, opérée d'urgence à l'occasion d'un accident hypoglycémique très grave et cette intervention, effectuée malgré une grossesse de un mois, a parfaitement réussi, la malade ayant accouché ensuite d'un enfant strictement normal (sa grossesse a été suivie par le P^r NOTTER) et les troubles hypoglycémiques ne se sont pas reproduits.

HISTORIQUE

La connaissance de ces tumeurs est récente puisque c'est en 1924 que SEALE HARRIS, un auteur américain, décrivit pour la première fois l'hypoglycémie spontanée quatre ans après la découverte de l'insuline par BANTING et BEST et deux ans après que les travaux de CAMPBELL et FLETCHER et ceux de Mac LEOD et NOBLE aient fait connaître les symptômes de l'hypoglycémie provoquée par des doses excessives d'insuline.

NICHOLS, REITMAN, HERXHEIMER, WEICHSELBAUM et d'autres avaient signalé l'existence chez les diabétiques d'adénome langerhansien formé de cellule du type insuline.

Mac CLENAHAN et NORRIS en 1929 furent les premiers à rattacher le syndrome d'hypoglycémie à la constatation anatomique d'une tumeur chez un sujet non diabétique.

Le premier cas opéré avec succès est celui de GRAHAM en 1929.

En 1931, CARR, PARKER, GROVE, FISHER et LARRIMORE publient également une guérison par exérèse d'un adénome à cellules B.

Puis ce sont les travaux de WHIPPLE et FRANTZ en 1935, de WHIPPLE en 1938.

En 1944 MALLET-GUY et MAILLET signalent 50 adénomes sur 67 tumeurs opérées.

En 1948 SENDRAIL relève 49 adénomes.

En 1950 HOWARD, MOSS et ROADS colligent 398 cas mondiaux de tumeur langerhansienne sur lesquels ils comptent 313 adénomes bénins, 48 adénomes suspects et 37 carcinomes.

Depuis, de très nombreux cas sont venus s'ajouter à cette liste parmi lesquels il faut signaler les 24 cas de tumeur pancréatique lan-

gerhansienne le plus souvent non sécrétante, associés à des ulcères peptiques, association érigée au rang de syndrome par ZOLLINGER et ELLISON en 1955.

En ce qui concerne les publications françaises, si le premier cas d'hypoglycémie par hyperinsulinisme revient à SANDRAIL et PLANQUE en 1927, le premier cas d'adénome est celui de HAMANT, de Nancy, en 1943.

Puis citons les cas de DECHAUME et VACHON en 1948, de BOUDIN, CASTAIGNE, BERTRAND et LEGER en 1950, de MARTIN, PLAUCHU et FERROLDI, de DECHAUME et SCHOTT, de MALLET-GUY et de VERNAUD en 1951, de PEYCELON, BERNEY, REPLUMAZ et LARBRE en 1955.

ANATOMIE PATHOLOGIE

En général l'adénome donne des modifications extérieures du pancréas qui sont discrètes, voir même nulles le plus souvent. Il n'est perçu que par le palper minutieux de la glande et passant souvent inaperçu à l'exploration chirurgicale, n'est retrouvé que par l'examen systématique de la pièce de résection.

Il est classique avec FRANTZ de distinguer trois catégories d'adénome langerhansien: les adénomes bénins, les adénomes suspects de malignité, et les adénomes malins ou carcinomes. Ces adénomes pouvant être fonctionnels ou non, c'est-à-dire avec ou sans manifestation clinique d'hypoglycémie.

Rappelons tout d'abord la structure normale des îlots de Langerhans.

Ils sont faits de cellules insulaires régulièrement polyédriques à protoplasme homogène. Plus petits que les éléments des acinis, ils ont peu d'affinité pour les colorants. Le noyau est volumineux et dense tranchant nettement sur les limites cellulaires assez peu distinctes. La matériel de sécrétion est représenté par de fines vacuoles et des grains. C'est l'étude de ces granulations qui a permis la différenciation des types des cellules des îlots. C'est ainsi que l'on a pu établir la formule cytologique normale:

Cellules A (20 %) claires, volumineuses, remplies de grains rouges colorables par les sels d'argent. Elles produisent le glucagon.

Cellules B (80 %) sombres, criblées de grains violets non colorables par les sels d'argent et solubles dans l'alcool. Elles produisent l'insuline.

Cellules grand D probablement indifférenciées.

I - LES ADENOMES FONCTIONNELS BENINS

Leur taille est en moyenne de 1 à 3 cm mais on peut en voir de 15 cm (BRUNSCHWIG). Leur poids varie entre 0,75 et 5 g mais il peut

aller jusqu'à 175 g (BROCQ) et même 500 g (PATELLANI). On a même établi un volume minima requis pour pouvoir parler d'adénome hypoglycémiant. De 10 mm pour DUFF et MURRAY, il est de 5 mm pour LOPEZ, KRUGER et DOCKERTY, de 2 mm seulement pour SIERACKI et coll.

Leur coloration gris rose ou violacée tranche sur le tissu pancréatique normalement jaunâtre.

Leur forme est régulière, ovoïde ou arrondie.

Leur consistance est un peu plus ferme que celle du parenchyme avoisinant. Les tumeurs volumineuses sont plus molles du fait d'une nécrose centrale. A l'inverse elle peut être durcie par une calcification en présence de laquelle il faut toujours rechercher un autre adénome (FRANTZ). Enfin l'adénome est entouré d'une capsule en général plus marquée à la face antérieure superficielle qu'en profondeur où elle peut faire défaut.

Sur le plan microscopique, WARREN a établi des critères qui permettent de parler d'adénome langerhansien :

La tumeur doit avoir au moins un millimètre de diamètre, les cellules qui la composent doivent avoir une morphologie et une disposition semblable à celle des îlots de Langerhans, elle doit avoir une capsule et le tissu avoisinant doit être comprimé.

FRANTZ a établi les critères de bénignité :

— présence d'une capsule, absence de cellule dans les vaisseaux, absence de mitose.

Les caractères histologiques sont les suivants :

— existence d'une capsule qui peut être complète, incomplète ou absente.

Trois aspects architecturaux sont décrits par FRANTZ :

— au sein d'un îlot géant présence d'amas cellulaires répartis autour des vaisseaux et en étroit contact avec eux.

Aspect en rosette (LAIDLAW) : cellules disposées en rosette autour des vaisseaux, parfois en cours tubule (ISAJI).

Aspect en bande : les cellules tendent à se disposer en bande en rapport intime avec les vaisseaux, c'est l'aspect trabéculaire d'Isaji, surtout retrouvé dans les adénomes multiples et les associations à d'autres tumeurs endocriniennes.

Les cellules tumorales quant à elles peuvent être exactement semblables à celles des îlots de Langerhans normaux même, le plus souvent, elles en sont très différentes. La taille est supérieure, la morphologie varie d'une cellule à l'autre, les vacuoles sont plus développées et l'on voit des images pycnotiques. Dans tous les cas on peut, soit trouver des granulations A ou B identiques à celles des cellules normales, soit qu'une même cellule contienne à la fois des granulations A et B, soit encore qu'il n'y ait ni granulation A et B (ceci même dans des tumeurs même insuliniques).

En ce qui concerne les critères histologiques de l'hypersécrétion ils sont très difficiles à établir. On considère que la disparition des cellules B et le gigantisme cellulaire sont les plus représentatifs.

Le stroma conjonctif enfin est beaucoup plus développé que dans les îlots normaux pouvant même réaliser une véritable sclérose intra- adénomateuse.

Toutes les transitions peuvent d'ailleurs exister entre simple hypertrophie, hyperplasie et véritable adénome.

II - ADENOMES SUSPECTS DE MALIGNITE

Pour FRANTZ les critères sont :

- invasion des vaisseaux sanguins,
- capsules incomplètes ou envahies,
- nombreuses mitoses,
- atypies cellulaires et architecturales.

Pour lui il s'agirait soit d'un cancer « histologique » incapable de se développer, soit d'un cancer vrai traité avec succès avant l'apparition de métastase.

Mais le nombre d'adénomes suspects étant important, leur récurrence pratiquement nulle, une telle proportion de guérison semble inhabituelle pour un cancer.

A l'inverse, MARTIN et coll., avec MAILLET, pensent qu'il faut distinguer épithélioma et adénome.

LEGER, dans la thèse de LEVI, pense quant à lui qu'il faut s'en tenir à l'opinion de FRANTZ.

Quant aux problèmes de la dégénérescence maligne des adénomes bénins, il est actuellement résolu par la négative.

HISTO PHYSIOLOGIE

A — Chez l'être humain, l'îlot de Langerhans se compose de deux catégories cellulaires : cellules grand A et cellules B. En ce qui concerne leur rapport, on admet que pour la série A la proportion est de 50 % à la naissance puis s'abaisse à 20 % à l'âge adulte, taux conservé ensuite toute la vie.

Il y a donc un dualisme cytologique auquel correspond un dualisme hormonal, les cellules B produisant l'insuline, les cellules A le glucagon.

Divers faits viennent confirmer cette dualité.

Si l'on a créé expérimentalement un besoin accru en insuline, on voit les cellules B présenter électivement des signes d'épuisement, tandis que l'ensemble de la glande voit sa teneur en insuline diminuer.

Dans le diabète par pancréatectomie totale (MILKOWSKI) on note une hyperglycémie modérée avec cétogénèse intense et survie de faible durée. Dans le diabète alloxanique, on note une hyperglycémie élevée mal réglée par l'insuline, une cétogénèse modérée et une survie prolongée. Or dans le premier cas les cellules A et les cellules B sont exclues, alors que dans le second le toxique n'agit que sur les cellules B.

Enfin, la concentration du pancréas en hormone hyperglycémiant n'est modifiée ni par la ligature des canaux excréteurs, ni par la destruction des cellules B.

Il existe donc deux systèmes : hypoglycémiant par les cellules B, hypoglycémiant par les cellules A.

Selon GOMORI la formule normale serait :

- 20 % de cellules A
- 80 % de cellules B
- 2 à 3 % de cellules D indifférenciées.

B — Comme toute glande endocrine, le système langerhansien subit des influences hormonales venues de l'extérieur :

Influence hypophysaire. Travaux de HOUSSAY montrant le pouvoir diabétogène de l'hormone somatotrope entraînant une disparition totale de l'insuline du tissu pancréatique avec lésion irréversible des îlots.

Influence cortico-surrénale. On connaît le pouvoir diabétogène des hormones surrénaliennes, et l'antagonisme adrénaline-insuline.

Influence thyroïdienne, l'hyperthyroïdie réduisant l'hyperglycémie diabétique.

Influence sexuelle.

Quant au pancréas de gestation, pour faire face à des besoins accrus, il subit des modifications à type d'hyperplasie des îlots dont le nombre augmente et de souffrance en fin de gestation. Ces modifications sont conditionnées par de multiples interrelations hormonales : thyroïde, surrénale, progestérone, hormone de croissance, œstradiol.

PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERINSULINISME

Nous envisagerons tout d'abord :

A - LA REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

I - LES FACTEURS HORMONAUX

a) *Le facteur hypoglycémiant.*

Constituant à elle seule l'élément hypoglycémiant du système régulateur, l'insuline joue un rôle prédominant dans le métabolisme des glucides. En effet, par son absence, elle détermine le diabète, par son excès la chute du taux sanguin du glucose et ses graves conséquences.

Chimiquement c'est un polypeptide soufré (SANGER).

Physiologiquement, elle est avant tout hypoglycémiante, pouvant accessoirement entraîner une chute du phosphore et du potassium sérique avec un quotient respiratoire devenant alors voisin de l'unité.

C'est au niveau de l'étape hépatique du métabolisme glucidique que l'insuline a sa principale action en accroissant l'assimilation glucosée par augmentation de la glycogéno-formation, accroissement auquel ne vient s'opposer qu'un débit glucosé hépatique minime, et cette disproportion est encore aggravée en cas d'hyperinsulinisme puisqu'au niveau du muscle l'insuline favorise aussi la glycogéno formation à partir du glucose sanguin. Par contre au niveau des tissus nerveux elle ne favorise par l'augmentation de la réserve glycogénique cellulaire. Dans les espaces lacunaires, enfin, l'insuline favorise la mise en réserve et la transformation en lipides du glucose, d'où l'obésité souvent constatée chez les malades souffrant d'hyperinsulinisme.

En somme : libération hépatique minime de glucose d'une part, accumulation de glycogène dans le foie et le muscle, de lipides dans les espaces lacunaires d'autre part, le déséquilibre est vite en faveur

de l'hypoglycémie et ses conséquences, en particulier au niveau du tissu nerveux, dont les réserves de glycogène ne sont pas modifiées.

Quant au mécanisme intime de l'action de l'insuline, il est mal connu :

Phosphorylation du glucose par levée de l'inhibition exercée en permanence par l'hexokinase (CORI).

Augmentation de la perméabilité de la membrane cellulaire au glucose sanguin (LEVINE, PARK).

Régénération de l'A.T.P. ou réaction du cycle de Krebs (STADIE).

La régulation de l'insulino-sécrétion et d'une part réflexe par l'intermédiaire des pneumogastriques qui transmettent au pancréas la réponse des centres nerveux aux fluctuations de la glycémie, d'autre part directe, la teneur en glucose du sang irriguant le pancréas, réglant la production de l'hormone.

Il reste que la production tumorale de l'insuline n'est soumise à aucun contrôle et qu'elle va croissant, soit régulièrement, soit par vague, ne relevant apparemment que du développement de la tumeur.

b) *Les facteurs hyperglycémiants.*

Il existe de nombreux antagonistes de l'insuline mais ils sont les seuls faits à pouvoir lutter contre les effets de l'hyperinsulinisme et leur action physiologique globale est beaucoup plus faible que celle de l'insuline. Néanmoins ils peuvent s'opposer avec succès à un hyperinsulinisme modéré :

1 - *L'adrénaline :*

C'est un moyen correcteur d'urgence de l'hypoglycémie. La régulation de sa sécrétion est sous la dépendance de l'hypothalamus directement sensible au taux de la glycémie, les incitations étant transmises par les splanchniques. Elle favorise la libération des réserves glycogéniques sous forme de glucose directement utilisable, action directe au niveau du foie, indirecte au niveau du muscle.

Lors des accès hypoglycémiques ces mécanismes sont puissamment sollicités mais une hyperadrénalino sécrétion entraîne des troubles marqués que l'on retrouve dans la clinique.

2 - *Le glucagon :*

Facteur pancréatique hyperglycémiant ; il complète l'action de

l'adrénaline, mais il n'a qu'une action hépatique, son rôle étant nul au niveau du muscle. La régulation de sa sécrétion est mal connue d'autant que la réalité de son rôle physiologique est d'acquisition récente (UNGER et coll.).

3 - L'A.C.T.H. et les glucocorticoïdes surréniaux:

L'A.C.T.H. pourrait avoir une action directement inhibitrice de l'insuline (NATHAN et coll.).

Mais c'est surtout en déterminant la sécrétion des 11-oxy-corticostéroïdes qui favorisent au niveau du foie la néoglycogénèse à partir des protides qu'elle agit.

En ce qui concerne la régulation de la production de l'A.C.T.H. sous l'angle particulier de la glycorégulation, l'intervention d'un centre hypothalamique sensible au taux de la glycémie n'est pas confirmée.

L'A.C.T.H. et les glucocorticoïdes constituent un mécanisme correcteur lent mais très durable d'une hypoglycémie permanente. Malheureusement leur efficacité reste faible.

II - LES MÉCANISMES ACCESSOIRES

On pourrait citer de nombreux organes qui, par leur rôle direct ou indirect dans le métabolisme des glucides, peuvent entrer en lutte contre l'hypoglycémie. Nous nous contenterons de deux facteurs:

— le pancréas, qui devant la diminution du nombre de cellules B en présence d'un hyperinsulinisme, réduit la quantité d'insuline circulante.

Les tissus en général, qui devant une hypoglycémie durable, réduisent leur capacité d'absorption glucosée (BOUDIN, CASTAIGNE, SA-BOURAUD).

B - PHYSIOPATHOLOGIE DES ACCIDENTS

On doit distinguer:

1 - LES TROUBLES SYMPATHIQUES

Troubles vasomoteurs, tachycardie, sueurs, tremblements.

Ils sont dus à l'hyperadrénalinémie réactionnelle à la chute brutale de la glycémie.

2 - LES MANIFESTATIONS NERVEUSES

Leur nature est beaucoup plus discutée.

LEAD et JOSLIN les interprètent comme des accidents asphyxiques par inutilisation de l'oxygène sanguin.

HOWARD en 1950 note la similitude de l'asphyxie et de l'hypoglycémie.

BOUDIN et coll. pensent que c'est l'hypoglycémie seule qui est en cause car l'adréalinosecrétion souvent invoquée ne se vérifie pas par l'augmentation de la tension artérielle et l'injection de glucose corrige immédiatement les signes cliniques.

L'hyperinsulinisme ne permet pas aux tissus nerveux, comme il le permet aux autres tissus, d'utiliser le glucose, ce qui revient à une privation d'oxygène puisque ce dernier n'est utile que dans la mesure où il y a du glucose à oxyder. C'est donc le taux du glucose cellulaire qui règle l'apparition des signes cliniques et électriques.

Mais entre le compartiment vasculaire et la cellule nerveuse il y a le secteur périvasculaire et interstitiel d'où décalage entre l'hypoglycémie et les signes cliniques. D'autre part le glucose ne franchit pas la membrane cellulaire de façon passive, mais il intervient des phénomènes de phosphorylation. Enfin dans la rapidité de la chute du glycogène cellulaire, intervient le déséquilibre entre le ravitaillement glycogène et son utilisation. La cellule nerveuse, en réduisant son activité, retarde la survenue du taux critique en glycogène, d'où décalage.

BERNARD et coll. pensent qu'en plus de l'hypoglycémie il intervient un déséquilibre ionique cellulaire portant sur le rapport K/Na hypokaliémie, hypernatrémie. L'importance de ces troubles ioniques serait primordiale car ils conditionneraient à eux seuls l'œdème cérébral qui fait la gravité des crises hypoglycémiques aiguës. Leur correction précoce aurait autant d'importance que celle de la glycémie dans le traitement des accidents comateux (LAFON).

Une hypocalcémie est souvent présente et LESTRADET a montré qu'elle aggravait les manifestations cliniques de l'hypoglycémie.

Accessoirement, l'hyperventilation pulmonaire caractéristique du coma entraîne une alcalose respiratoire qui peut par divers mécanismes augmenter la sensibilité du tissu nerveux à l'hypoglycémie.

Les lésions anatomiques des manifestations nerveuses peuvent se résumer en trois types étudiés expérimentalement chez l'animal :

- altérations vasculaires : œdème, pétéchies, suffusion hémorragique,
- altérations cellulaires à type de dégénérescence,
- hyperplasie gliale.

L'œdème intersticiel ne produit que des manifestations cliniques transitoires, mais l'arrêt des oxydations fait ensuite apparaître un œdème cellulaire accompagné de vacuolisations puis de zones de nécroses cellulaires (GOZZANO, WEIL et coll.).

Ces lésions définitives prédominent dans certaines zones. Pour comprendre leur progression au cours des états hypoglycémiques de longue durée, il faut savoir que les centres sont d'autant plus sensibles à l'hypoglycémie qu'ils sont d'origine phylogénique plus récente. HIMWITCH a montré que les centres les plus récents sont ceux dont le fonctionnement demande le plus de glucose et il a pu codifier l'ordre d'apparition des troubles : le cortex est la zone la plus sensible, en particulier l'aire oculomotrice, d'où la fréquence de la diplopie comme manifestation précoce, viennent ensuite le sous-cortex et le diencephale (convulsions), le mésencéphale (myoclonie, puis le myéleucéphale (tonus et fonctions cardio-respiratoires).

On peut penser que les lésions sont plus discrètes chez l'homme que chez l'animal, comme en témoigne le retour à la normale après les crises d'hypoglycémie. Néanmoins il peut exister des lésions irréversibles, ce sont les séquelles observées à la suite de crises répétées.

Les compte rendus d'autopsie de sujets morts d'hyperinsulisme montrent des lésions voisines de celles observées expérimentalement, lésions qui sont l'expression de l'asphyxie cellulaire et n'ont aucune spécificité. On retrouve là les théories physiopathologiques.

ETUDE CLINIQUE

I - DONNEES ETIOLOGIQUES

A - FRÉQUENCE

Elle est très difficile à apprécier car il existe des adénomes cliniquement muets que seule l'autopsie complète peut révéler.

B - NOMBRE

L'existence d'adénomes multiples n'est pas une exception. HOWARD, MOSS et ROADS en relèvent 12,6 %, LOPEZ, KRUGER et DOCKERTY 5 %.

Dans les trois-quarts des cas elles sont au voisinage les unes des autres (GOOD), dans un quart des cas, à distance.

Leur nombre, habituellement inférieur à 3, peut atteindre 9 (MAXEINER et BUNDY).

Cette multiplicité doit être présente à l'esprit lors de toute exploration pancréatique si l'on veut que l'exérèse soit complète.

C - SIÈGE

Ils siègent le plus souvent à la queue où se trouve le plus grand nombre d'îlots de Langerhans. Lorsqu'ils siègent à la tête, ils sont quelquefois profonds et la découverte en est plus difficile. Sur 255 cas, HOWARD signale 87 adénomes de la queue, 67 du corps, 66 de la portion céphalique, 25 de la jonction corps-queue et 10 de la jonction corps-tête.

Il faut noter la possibilité de localisation ectopique de l'adénome au voisinage de la tête, derrière la tête, dans le ligament gastrocolique, en arrière de la queue, entre la queue et la rate, au voisinage

du duodénum, dans la paroi duodénale, dans le foie et dans la paroi gastrique (MARTIN, PLAUCHU et FEROLDI).

D - AGE

C'est entre 35 et 40 ans que se situe le maximum de fréquence. Néanmoins on peut en rencontrer chez le nouveau-né ou le nourrisson (SHERMAN, POPPER et WOJASEK), (GRAHAM et HARTMAN), (GELDRICH, SCHIEFFI, SEIFFERT), ou chez le vieillard (HOWARD et coll.). Chez l'enfant, PRADON relève 27 cas mondiaux dont 1 de BERNHEIM et 1 de MALLET-GUY.

E - SEXE

La majorité des auteurs note une fréquence très voisine d'un sexe à l'autre :

- CRAIN et THORN: 48 % chez la femme, 52 % chez l'homme.
- ROBINSON: 27 % chez la femme, 40 % chez l'homme.
- HOWARD: 120 femmes pour 115 hommes.

Toutefois BOUDIN, CASTAIGNE et SABOURAUD estiment que l'adénome est l'exclusivité de la femme (90 %), contrairement au cancer.

F - FACTEURS FAVORISANTS

Parmi les nombreux facteurs favorisants invoqués nous en retiendrons deux :

1 - *Le diabète.*

Il a été retrouvé dans deux éventualités. Dans la première ce sont des malades diabétiques chez lesquels se développent des tumeurs hyperinsuliniques. Au fronton de cette étude s'inscrivent les noms de : BIELCHOWSKI (1922), FELDMAN, VANDER, SAR et HENSLER (1955), ZADANOW (1956), MERCER et RACK (1957), JITLER (1958). Dans tous ces cas la guérison spontanée du diabète précédant de peu l'apparition des premiers troubles hypoglycémiques, constitue une modalité caractéristique de l'évolution clinique.

Dans la seconde éventualité ce sont des malades atteints de tumeurs hyperinsuliniques chez lesquels on a recherché les antécédents diabétiques. Dans 29 cas sur 80 REMINE les a retrouvés, ce qui représente une proportion nettement plus forte que la normale.

2 - *La gravidité.*

LÉGER a relaté récemment deux cas d'adénomes langerhansiens, l'un pendant la grossesse, l'autre dans les suites de couches, mais aucune explication n'a été donnée.

II - ETUDE CLINIQUE — SYMPTOMATOLOGIE

Nous passerons très rapidement sur la symptomatologie des adénomes non fonctionnels qui sont le plus souvent des découvertes d'autopsies.

L'étude clinique étant essentiellement celle de la crise d'hypoglycémie, il est logique d'englober dans cette étude les tumeurs insuliniennes dans leur ensemble, car la distinction entre adénome et épithélioma est sur le seul plan clinique quasi impossible.

Quel que soit son aspect, la crise d'hypoglycémie présente toujours un horaire particulier: ce sera le matin à jeun, ou en pleine nuit, ou encore une à deux heures avant les repas.

Favorisée par le travail tant physique qu'intellectuel, il est à remarquer que les mêmes circonstances ne la reproduisent pas, ce qui confère à son apparition une certaine irrégularité. Dans l'immense majorité des cas elle régresse immédiatement après l'ingestion de sucre.

L'intensité, qui n'est nullement proportionnelle au degré de la chute du sucre sanguin, est variable. Il est néanmoins classique de schématiser le tableau clinique en trois étapes de gravité croissante.

Il faut insister sur la possibilité de mode de début variable, un accident sévère pouvant brutalement révéler la maladie qui peut au contraire n'être que l'aboutissement d'une évolution très progressivement aggravée.

1 - *La forme légère.*

Elle associe faim, asthénie et sueurs.

Débutant brusquement, la faim subite (the hunger disease de SEALE HARRIS) réalise une impression pénible et obsédante accompagnée de baillements d'épigastralgies tandis qu'apparaît une brutale et in-

tense fatigue tant physique qu'intellectuelle. La parésie musculaire peut être à ce point intense que le malade, littéralement figé, ne peut ingérer le sucre libérateur (KRAUSE). Parallèlement existe un certain degré d'obnubilation se traduisant par une gêne de la parole. Ces deux symptômes (parésie et obnubilation) existaient respectivement dans 30 et 45 cas sur 68 rassemblés par TEDSTROM. Ils peuvent s'accompagner de sueurs, signe de grande valeur diagnostique, de salivation, de troubles vaso-moteurs de la face et des extrémités et d'un léger tremblement.

Tous ces troubles cèdent à l'ingestion de sucre, mais il n'est pas rare de voir persister entre les crises des modifications d'humeur avec tristesse et inquiétude, et JIRASECK et POSTANECKI ont insisté sur le caractère « tout joyeux » de deux de leurs malades après exérèse de l'adénome.

SENDRAIL a donné une frappante description de cette forme légère: « Le malade irritable est las, répugne à tout effort physique ou mental, son front est moite, ses jambes fléchissent, ses mains tremblent, phénomènes parfois à peine ébauchés et si discrets qu'ils échappent à un observateur mal attentif, mais parfois si ostensibles qu'ils laissent croire à une ivresse éthylique ».

Sur ce tableau clinique peuvent venir se greffer d'autres signes dont la fréquence est variable. C'est ainsi que l'on peut avoir des vomissements sur la fréquence desquels LABBE et MALMBERGH ont insisté. La diarrhée s'observe parfois. Ces signes digestifs ajoutés à la sensation de faim peuvent en imposer pour un ulcère gastrique (obs. de PESKIN) ou une lithiase biliaire (BICKEL).

Les signes cardio-vasculaires sont tout aussi trompeurs. Le ralentissement cardiaque des hypoglycémies a été étudié par BENOIST et RATHERY. Il peut aller de la tachycardie sinusale en relation avec l'adrénalinémie réactionnelle jusqu'à la grande asystolie en relation alors avec des troubles de l'utilisation du glycogène myocardique.

Au point de vue vasculaire la constatation d'une hypotension est classique, mais on peut observer des ondes hypersensibles déclenchées par les décharges adrénaliniques.

Ces manifestations peuvent se grouper et placer au premier plan un symptôme égarant le diagnostic, comme c'est le cas dans la forme migraineuse de CAMMIDGE, ou l'exceptionnelle forme angineuse.

2 - *La forme moyenne.*

Elle associe aux symptômes précédents, qui sont alors majorés, des phénomènes convulsifs d'allure épileptiforme, des contractures avec trismus pouvant gêner la déglutition, et surtout des paralysies transitoires dont la plus importante est la diplopie qui revêt une valeur diagnostique particulièrement importante. Les paralysies de fonction, type paralysies de verticalité, sont moins fréquentes. On a pu observer des anomalies purement sensorielles comme les troubles de la vision des couleurs et même des hypotonies oculaires.

Monoplégie, paraplégie et hémip légie se rencontrent beaucoup plus rarement.

Par contre il existe fréquemment un aspect figé avec parfois somnolence accompagnée d'amnésie.

On a pu mettre en évidence, après RATHERY, des contractures latentes des membres supérieurs apparaissant électivement après la pose d'un garot comme dans les spasmes de la tétanie et pouvant parfois être aussi sensibles à l'administration de calcium qu'à celle de glucose.

3 - *La forme grave.*

Elle s'observe le plus souvent après plusieurs mois d'évolution et succède aux formes précédentes.

Elle se caractérise par un état d'inconscience plus marqué, par des manifestations psychiques où dominent confusion mentale et état de pseudo ivresse alcoolique, enfin par des accidents convulsifs et un coma.

Les premiers peuvent simuler la crise comitiale typique dont la nature exacte ne sera soupçonnée que sur la précession de symptômes d'hypoglycémie déjà décrits. La phase tonique n'est parfois qu'esquissée, mais on peut observer de véritables équivalents à type de perte de connaissance. Ces manifestations cèdent brusquement à l'administration du glucose.

A la crise convulsive peut succéder le coma. Outre la perte de connaissance il est caractérisé par des contractures généralisées type hémi ou monip légie avec réflexes tendineux exagérés et Babinski bilatéral. La respiration est superficielle et irrégulière, le pouls bien frappé, la tension variable.

On attachera une grande importance à certains signes associés: sueurs, baillements, mouvements pendulaires des globes oculaires.

L'injection de sérum glucosé fait rétrocéder tous ces symptômes.

Dans tous les cas il n'est pas mortel, le coma favorise l'apparition de troubles nerveux permanents qui sont différents de ceux observés précédemment car causés par des lésions définitives du névraxe. C'est ainsi qu'une comitialité pourra résulter de cicatrices épileptogènes dues à une prolifération gliale, elle sera alors sensible au traitement anti comitial habituel. On peut observer un déficit mental progressivement aggravé (BOULIN), aboutissant à la mort. HEBERDEN a découvert des atrophies corticales support de ces manifestations psychiques.

Des troubles cérébelleux à type d'ataxie et de tremblements intentionnels sont fréquents. Des lésions anatomiques cérébelleuses ont été retrouvées par WOLF.

Les troubles neurologiques périphériques étudiés par LITZ, BARRIS, TOM et RICHARDSON sont le fait d'une dégénérescence des cornes antérieures de la moelle, d'une atteinte radiculaire ou même d'une atteinte tronculaire. Ils sont toujours à prédominance motrice et peuvent réaliser des tableaux réunis par SILFVERSKJOLD sous le vocable de « polynévrite hypoglycémique ». Ils accompagnent parfois les dystrophies musculaires.

Ces dystrophies musculaires ne sont pas toutes d'origine nerveuse. Elles ont fait l'objet d'une étude de MULDE en 1956: l'hypoglycémie était dans 18 des 20 cas rapportés sous la dépendance d'adénome langerhansien. Ce sont des atteintes bilatérales et symétriques réalisant souvent une atrophie de l'éminence Thenar. Dans certains cas elles s'accompagnent de lésions caractéristiques des cornes antérieures mais dans d'autres, comme chez un malade observé par LEVRAT, elles réalisent une myosite dégénérative seulement liée à un épuisement des réserves glycogéniques du muscle. Ces manifestations nerveuses sont rares et une ablation suffisamment précoce de l'adénome permet d'en éviter l'installation.

Outre les symptômes décrits l'examen du malade va révéler durant les crises un signe biologique constant: l'abaissement de la glycémie au-dessous de 0,50, les chiffres les plus bas se rencontreront dans les cas les plus graves, mais il y a de nombreuses exceptions à cette règle comme en témoignent les observations de NELSON et EGGLE-

TON décrivant des manifestations impressionnantes pour une glycémie de 0,69, alors qu'à l'inverse JOS observe des glycémies de 0,60 sans aucun malaise chez des sujets considérés comme normaux.

4 - *En résumé:*

Les signes caractéristiques devant lesquels l'on doit évoquer l'hypoglycémie langerhansienne sont:

- *l'horaire*: toujours à jeun, de nombreuses heures après le repas précédent. A noter en particulier que leur apparition, lorsque le malade a dû se passer d'un repas habituel, est révélatrice.
- *la sédation* des troubles par ingestion de glucides.
- *la glycémie* inférieure à 0,50.

C'est la triade de Whipple absolument caractéristique de l'hypoglycémie organique et de l'hyperinsulinisme tumoral en particulier.

En ce qui concerne la sédation des troubles par l'ingestion des glucides il est important de remarquer que:

Si l'hypoglycémie est fonctionnelle elle peut alors être aggravée de façon désastreuse.

Si elle est organique elle n'est que temporairement retardée, et s'il s'agit d'un hyperinsulinisme elle repousse la sanction chirurgicale qu'elle entrave ensuite par l'obésité qu'elle induit et qui complique la technique opératoire. Notons en passant que l'obésité est très révélatrice d'une hypoglycémie adénomateuse.

5 - *L'évolution.*

Elle est caractérisée par la succession de crises de plus en plus fréquentes et de plus en plus graves. Mais l'allure est irrégulière, des crises légères pouvant alterner avec des crises graves suivant un rythme imprévisible. D'autre part il n'est pas rare, par suite de la prise exagérée d'éléments sucrés, de noter une prise de poids de plusieurs kilos alors même qu'il s'agit d'une tumeur maligne.

Progressivement l'influence du traitement s'atténue et la mort peut survenir par syncope finale succédant à des accidents graves.

DIAGNOSTIC DES HYPOGLYCEMIES PAR ADENOME LANGERHANSIEN

C'est un diagnostic qui pose des problèmes très difficiles.

En effet, il faut y penser devant une foule de symptômes des plus variés: asthénie, nervosité ou somnolence, sueurs, troubles vasomoteurs, dyspepsie avec sensation de faim très évocatrice, crises convulsives épileptiformes, paralysies, troubles psychiques du type confusionnel maniaque ou dépressif, coma.

L'hypoglycémie une fois reconnue, encore faut-il en préciser la nature hyperinsulinique avant d'envisager l'exploration chirurgicale elle-même pleine d'aléas, l'adénome responsable pouvant n'être découvert qu'au bout de plusieurs interventions.

Ce diagnostic va reposer sur deux ordres de données:

DES DONNÉES CLINIQUES

C'est essentiellement la triade de Whipple, mais l'obésité qui se constitue progressivement en raison de l'accroissement de la ration alimentaire et de la déviation accrue des hydrates de carbone vers le métabolisme lipidique sous l'action de l'insuline. Cette obésité est très en faveur d'un hyperinsulinisme et apporte la présomption presque certaine d'une tumeur bénigne.

Signalons enfin parmi ces critères cliniques celui de la négativité de l'examen clinique viscéral.

DES DONNÉES BIOLOGIQUES

a) L'hypoglycémie au jeûne ou à la simple restriction glucidique. Elle permet d'affirmer le diagnostic d'hypoglycémie organique. On pratique le régime de CONN et SELTZER:

50 g d'hydrates de carbone,
50 g de protides,
90 g de lipides.

Régime qui apporte 1.200 calories. On l'institue durant 3 jours avec glycémie quotidienne à jeun. Généralement en cas d'organocité l'hypoglycémie est telle que l'on doit arrêter au bout de 72 heures.

Lorsqu'elle est positive, cette épreuve permet d'éliminer les hypoglycémies fonctionnelles qu'elles soient liées à un dysfonctionnement du système nerveux autonome avec vagotonie, un hyperinsulinisme alimentaire dû à un afflux brutal de glucides, (gastrectomisés, gastroentérostomisés) ou à une hypersensibilité à la leucine ou au fructose (rencontré uniquement chez l'enfant).

Au terme de cette épreuve, seules restent en cause les hypoglycémies organiques d'origine pancréatique par hyperinsulinisme, d'origine hépatique par troubles de la glycogène, trouble de la glycogénolyse ou insuffisance globale, d'origine cortico-surrénale par hypofonctionnement ou enfin d'origine hypophyso cortico-surrénales.

b) Le test de tolérance au glucose: hyperglycémie provoquée par voie orale.

On fait ingérer 50 g de glucose et on fait des glycémies étagées toutes les demi-heures pendant 3 heures.

En cas d'hyperinsulinisme pancréatique il y a diminution de la flèche d'hyperglycémie suivie d'une dépression profonde et prolongée. Cependant ce profil est d'exception. Le plus souvent les courbes sont d'aspect diabétique ou paradiabétique, tout comme dans les cas d'hypoglycémie d'origine hépatique lorsque le stockage est entravé. Selon CONN tout se passe comme si l'adénome, par un apport massif et permanent d'insuline, inhibait le pancréas restant. Cet auteur préconise une recharge en hydrate de carbone à raison de 500 g quotidiens durant les 8 jours qui précèdent l'épreuve, ce qui aurait pour effet de réactiver les cellules B du parenchyme restant. Ainsi réapparaît le profil classique alors que la recharge est sans effet sur les hypoglycémies d'origine hépatique.

Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

On injecte 0,33 g de glucose par kg en solution à 50 % et on pratique des glycémies étagées toutes les 10 minutes.

Les résultats sont encore très discutés.

c) Le test d'hypoglycémie insulinique conçu par SENDRAIL.

Il consiste à apprécier la chute de la glycémie après injection intraveineuse de 12 unités ordinaires d'insuline. La glycémie chute de 50 % et revient à la normale en 60 à 90 minutes. Il est toutefois préférable d'utiliser des doses moindres de l'ordre de une unité par 10 kg de poids. Mais cette épreuve est très controversée. En effet il faut signaler qu'au cours des hypoglycémies fonctionnelles ou de celles qui traduisent une insuffisance hypophysaire ou cortico-surrénale, ce test comporte des risques sérieux du fait de l'importance de la chute glycémique qu'il entraîne.

Ainsi ce test, loin d'apporter une preuve, est dangereux dans certaines circonstances étiologiques.

d) Test de mobilisation hépatique du glucose: ils sont au nombre de 2.

1 - *Test à l'adrénaline*: on injecte un milligramme d'adrénaline par voie sous-cutanée ou intramusculaire profonde.

Chez le sujet normal on note une ascension glycémique qui reflète l'importance des réserves glycogéniques. L'absence de cette ascension permet d'authentifier les hypoglycémies d'origine hépatique.

2 - *Test au glucagon*: on injecte par voie intramusculaire un milligramme de glucagon 6 à 8 heures après le dernier repas. Puis on dose la glycémie 5, 10, 15, 30, 45, 60, 120 et 150 minutes après l'injection.

La partie ascendante de la courbe ainsi obtenue explore les réserves glycogéniques hépatiques. En cas d'hyperinsulinisme pancréatique l'ascension est maximale à la trentième minute. Il est préférable de pratiquer une recharge glucidique de 300 à 500 g quotidiens les jours précédant le test.

La portion descendante de la courbe traduit la réponse insulinique à cette hyperglycémie provoquée.

e) Contrôle de la fonction cortico-surrénale:

par le dosage des 17-O.H. et 17-cétostéroïdes,

par le dosage du taux de F.S.H.,

par le test de Thorn qui, normalement, montre une baisse du taux des éosinophiles au moins égal à 50 %,

et par l'étude radiographique des modifications de la selle turque.

f) Test de sensibilité à la leucine :

on fait ingérer 0,15 g de leucine par kg de poids. La chute glycémique est supérieure à 50 %. La place de ce test est très réservée.

g) Test au tolbutamide :

Son intérêt est considérable. Il a été mis au point par FAJANS et CONN. On injecte par la voie intraveineuse 1 g de tolbutamide et on fait un prélèvement sanguin à la quinzième minute puis toutes les 30 minutes jusqu'à la troisième heure.

Chez le sujet normal la glycémie chute de 38 % en moyenne, 30 à 45 minutes après l'injection sous l'effet d'une décharge accrue d'insuline par les îlots de Langerhans avec remontée secondaire entre la quatre-vingt-dixième et la cent quatre-vingtième minute. En présence d'un adénome langerhansien l'hypoglycémie s'accroît 65 % en moyenne et surtout se prolonge, le retour à la normale étant très retardé.

Le fait capital est que dans les autres causes d'hypoglycémie la réponse serait sensiblement identique à celle du sujet normal.

La persistance de l'hypoglycémie apparaît donc comme étant le privilège de l'hyperinsulinisme organique.

Il est cependant certaines précautions à prendre : recharge en hydrate de carbone à raison de 300 à 500 g quotidiens durant les jours qui précèdent.

Limitation du jeûne aux 6 ou même aux 3 heures qui précèdent l'épreuve.

Mise en place d'une perfusion de sérum glucosé prête à servir.

Surveillance continue et, à la moindre alerte, il faut savoir interrompre et passer du sérum glucosé hypertonique auquel on pourrait adjoindre du glucagon si nécessaire.

En conclusion c'est un test très important une fois éliminée la présomption d'hypoglycémie hypophyso-surrénalienne ou hépatique.

h) Dosage de l'insuline plasmatique :

Après les premiers dosages uniquement biologiques et sans véritable spécificité on en arrive aux méthodes immunoradiochimiques.

Retenons que le taux normal est de 60 à 70 mμ unités par cc.

DONNÉES PARACLINIQUES

A - *Radiologie.*

A ces données cliniques et biologiques on peut ajouter des données radiographiques qui peuvent être intéressantes dans certains cas. Il est certain que l'exploration radiologique ne peut être d'un grand secours pour une tumeur suffisamment volumineuse, ce qui n'est que très rarement le cas des adénomes.

Cette exploration emploie principalement deux techniques :

1 - *La duodénographie hypotonique :*

Pratiquée suivant la méthode de Liotta. C'est la technique qui permet de déceler avec le plus de sensibilité le retentissement sur l'image duodénale d'une anomalie pancréatique.

Malheureusement elle est de peu d'intérêt dans le cas des adénomes langerhansiens trop peu volumineux pour déterminer une déformation appréciable.

2 - *La stratigraphie axiale transverse :*

Elle peut faire la preuve de l'hyperinsulinisme tumorale et surtout lorsqu'elle est positive elle facilite les conditions opératoires en précisant le siège de la tumeur, son volume et ses rapports avec les organes voisins.

Dans le cas de notre observation elle n'avait pas permis de mettre en évidence l'adénome.

B - *Electroencéphalogramme.*

Au cours des crises hypoglycémiques le tracé montre les troubles caractéristiques rapportés par CADILHAC et BOUDIN le plus souvent diffus mais parfois asymétrique ou en foyer, les modifications

électriques aboutissant au fur et à mesure que s'accroît l'hypoglycémie à l'arrêt total de l'activité électrique du cerveau.

Deux faits intéressants sont à signaler :

— le premier est qu'il n'y a pas de parallélisme rigoureux entre l'apparition des premiers troubles du tracé et un taux donné de glycémie.

— le second est l'apparition sous l'action de l'hyperpnée, au cours de l'hypoglycémie latente, d'anomalies caractéristiques et leur disparition par administration de glucose.

En dehors des crises le tracé chez les malades porteurs d'hyperinsulinisme est souvent perturbé et ces perturbations posent le problème de relation entre hypoglycémie et comitialité.

On considère habituellement avec CHAPTAL que les signes électriques de comitialité au cours des hypoglycémies chroniques sont le témoin d'épilepsie vraie en relation avec des lésions anatomiques séquellaires et que le traitement de l'hypoglycémie ne saurait influencer.

FORMES CLINIQUES

A - *Formes de l'enfant*

Elles sont très rares. Il importe cependant d'insister avec Mac QUARRIE (1954) sur la fréquence de l'hypoglycémie idiopathique de l'enfant dont le seul élément étiologique est un facteur héréditaire ou familial certain.

Le traitement est exclusivement médical.

B - *Formes de la femme enceinte*

Elle est intéressante beaucoup plus que par les possibilités théoriques de malformations fœtales qu'elle représente que par son incidence sur la grossesse.

DURAIWANNI injecte de l'insuline à des œufs de poules et note de nombreuses anomalies surtout squelettiques: fracture spontanée du tibia, spina bifida, malformations vertébrales. L'injection d'insuline inactivée ne donne aucune malformation, celle-ci réapparaissant après réactivation du produit par les alcalins. L'atteinte élective du squelette et des yeux s'explique par le fait que ces organes ont des cellules riches en cartilage hyalin donc en glycoprotéines. L'auteur compare les effets de l'hypoglycémie insulinique à celui de la carence en enzyme de phosphorylation du groupe B (on connaît les malformations squelettiques humaines par dénutrition ou carence en riboflavine), un trouble du métabolisme cellulaire hydrocarboné étant connu. Il prévient expérimentalement l'effet de l'insuline par l'injection de nicotamide et de riboflavine.

Il est très difficile de transposer ces résultats en clinique humaine, car il n'y a pas, à notre connaissance, d'observation de malformation chez un nouveau-né issu d'une mère porteuse d'adénome pancréatique.

A cet égard, l'observation que nous rapportons est intéressante puisque la malade porteuse d'un adénome langerhansien était, au moment des troubles plus graves, enceinte d'un mois, donc dans une période de gravidité où les malformations fœtales ont le plus de chances d'être induites.

C - *Formes associées*

Citons l'association d'un adénome et d'une pancréatite chronique, celui d'un adénome et d'un diabète.

D - *Adénomes endocriniens multiples*

Signalons l'association d'une tumeur hypophysaire d'un adénome langerhansien et d'une tumeur parathyroïdienne, (14 cas recueillis par UNDERDHAL et coll.).

E - *Syndrome de Zollinger Ellison*

Il associe à un adénome un ulcère digestif et inconstamment de la diarrhée.

F - *Syndrome de Verner Morrison*

Il associe adénome et diarrhée sans ulcère. La diarrhée, rebelle à toute thérapeutique, s'accompagne d'hypokaliémie et de défaillance rénale. Elle guérit par exérèse de la tumeur pancréatique.

Terminons par une nouvelle entité anatomoclinique qui associe une hyperplasie adénomateuse du pancréas endocrine, diarrhée et douleurs (LEGER et coll.).

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

C'est le diagnostic d'une hypoglycémie. Nous envisagerons deux groupes :

A - LES HYPOGLYCEMIES ORGANIQUES

Elles dépendent d'une altération lésionnelle d'un des chaînons de la fonction glucorégulatrice.

1 - soit lésion hypersécrétante du système hypoglycémiant

- c'est l'hypoglycémie pancréatique :
 - par adénome macroscopique des îlots de Langerhans,
 - par hyperplasie diffuse avec hyperinsulinisme microscopique,
 - plus rarement : pancréatite chronique,
 - lithiasse pancréatique,
 - carcinome pancréatique.

2 - soit lésion destructrice du système hyperglycémiant

- c'est l'hypoglycémie hypophysaire :
 - par tumeur, surtout adénome chromophobe,
 - par nécrose scléreuse : maladie SHEEHAN,
 - maladie de Simmonds.
- c'est encore l'hypoglycémie corticosurrénalienne :
 - par maladie d'Addison,
 - par atrophie rétractile.
- c'est enfin l'hypoglycémie hépatique.

Chez l'adulte par hépatite toxique,
par atrophie jaune aiguë,
par cirrhose au stade terminal.

Chez l'enfant retenons la maladie de Gierke :

affection congénitale hépatomégaly avec retard du développement, infiltration glycogénique du foie, des muscles et des reins; et l'hépatome galiepylocorique de Debré et Semelaigne dû à une stéatose hépatique.

B - LES HYPOGLYCEMIES FONCTIONNELLES

Elles dépendent :

1 - *soit d'un trouble de l'apport ou de la consommation des glucides.*

Ce sont les hypoglycémies nutritionnelles : par famine,
par déperdition (grossesse, lactation),
par gastrectomie et diarrhée grave.

2 - *soit d'un trouble de sécrétion purement fonctionnel sans lésion anatomique notable.*

Ce sont les hypoglycémies fonctionnelles cryptogénétiques dues à un dérèglement de la commande hypothalamique de la fonction glyco-régulatrice. Dans ce cadre il faut retenir les hypoglycémies neurologiques par hémorragies méningées, encéphalite ou traumatisme crânien.

Pour être complet ouvrons une parenthèse sur les hypoglycémies provoquées. Elles sont le fait de psychopathes simulateurs qui pratiquent subreptivement sur eux-mêmes des injections d'insuline (cas de HOWARD ayant entraîné une intervention).

C - LES HYPOGLYCEMIES PROPRES A L'ENFANT

Nous adopterons la même classification :

1 - *Hypoglycémies organiques.*

C'est la galactosémie, la charge en galactose faisant la preuve.

C'est la sensibilité à L Leucine (COCHRANE et PAYNE).

C'est un acide aminé couramment trouvé dans les aliments et qui provoque une insulino-sécrétion. La charge en L Leucine fait la preuve.

C'est enfin l'intolérance au fructose (FROESCH et PRADER), la charge en fructose faisant la preuve.

2 - *Les hypoglycémies fonctionnelles.*

C'est l'hypoglycémie fonctionnelle post-stimulative, idiopathique ou néonatale.

TRAITEMENT

METHODES THERAPEUTIQUES

I - MÉDICALES

— Différentes tentatives thérapeutiques ont été faites.

1° - *Diététiques*:

a) soit le régime hyperglucidique, qui, longtemps poursuivi, risque d'entraîner un certain degré d'obésité sans pour autant améliorer le contexte clinique.

b) soit un régime déséquilibré aux détriments des hydrates de carbone et en faveur des protides et des graisses.

Ce n'est en fait que dans les accidents comateux et à titre de préparation à l'intervention que la rééquilibration de la glycémie prend tout son intérêt.

On peut adjoindre aux prescriptions diététiques le repos complet et des sédatifs.

2° - *Médicamenteuses*:

a) *l'alloxane* (BRUNSCHWIG et ALLEAU). En fait l'alloxane a une action toxique sur le foie qui ne peut être que préjudiciable à l'évolution.

b) *l'A.C.T.H. et les corticoïdes surrénaux*. Leur action hyperglycémisante en fait, s'émousse très rapidement. Leur inefficacité après un traitement prolongé serait même un argument contre le diagnostic d'adénome (BROWN et MAC QUARRIE). Dans notre observation l'épreuve thérapeutique corticoïde a été un élément de plus dans le contexte clinique.

c) *les freinateurs hypophysaires*. Conjointement aux corticoïdes nous avons utilisé chez notre malade la sormatormone. Elle n'a pas empêché la reproduction des troubles. Dans l'ensemble leurs résultats sont trop aléatoires et capricieux pour être considérés comme une réelle arme thérapeutique.

II - CHIRURGICALES

Il faut bien le dire d'emblée, les seules méthodes thérapeutiques restent chirurgicales depuis l'observation princeps de GRAHAM en 1928. De nombreux travaux de publications ont confirmé ensuite la valeur de cette thérapeutique, travaux parmi lesquels nous retiendrons, en Amérique, les noms de WHIPPLE, CATTEL, BRUNSCHWIG; en Allemagne, de VON SAVERBRUCH; en France, de MALLET-GUY et MAILLET, de Lucien LEGER.

A) *La préparation à l'intervention:*

Elle est simple, reposant sur le principe de l'équilibration de la glycémie par les solutés glucosés. Il est cependant conseillé d'arrêter les perfusions glucosées quelques heures avant l'intervention pour ne pas risquer d'aggraver la possibilité de réactions hyperglycémiques post-opératoires. On surveillera la kaliémie et le régime sera de préférence riche en protide.

B) *Les modalités opératoires:*

Les voies d'abord ont pu être discutées; en fait, elles dépendent beaucoup de l'opérateur, c'est ainsi que nous citerons:

— l'incision transversale, très utilisée en Amérique,

— l'incision de Rio Branco à laquelle reste très attachée l'école de MALLET-GUY.

— l'incision médiane enfin prolongée souvent au-dessous de l'ombilic. Elle est de répartition plus simple et plus rapide. Elle donne un jour suffisant dans la plupart des cas. LEGER l'utilise le plus souvent. C'est elle qui a été employée dans notre observation.

— l'exploration chirurgicale reste le temps essentiel et le plus délicat de l'intervention.

Elle nécessite la découverte systématique de la tête, du corps et

de la queue du pancréas; facile pour la face antérieure, elle est plus difficile pour la face postérieure et le bord.

C'est dire qu'il faut ouvrir largement le ligament gastro-colique, décoller éventuellement le duodéno-pancréas, parfois désinsérer la racine du mésocôlon transverse, quelquefois sectionner les vaisseaux spléniques.

LEVI, dans sa thèse inspirée par LEGER, insiste sur la manœuvre permettant d'explorer le processus uncinatus, en le faisant glisser à droite des vaisseaux mésentériques, après section du ligament de Treitz.

Après toutes ces manœuvres cependant, une partie de la face postérieure de la queue et du corps reste inexplorée, seule une résection corporéo-caudale permettra cette exploration si toutes les autres se sont avérées négatives. Il n'en reste pas moins que si l'exploration de la face antérieure de la glande est simple, les autres méthodes chez des malades obèses, profonds, sont difficiles et non dénuées de gravité. C'est dire que l'exploration, si elle doit être complète, sera cependant menée délicatement et avec nuance.

Il est classique enfin de rappeler la possibilité d'adénome à siège ectopique.

Les méthodes thérapeutiques doivent décrire :

a) *l'énucléation.*

Celle-ci n'est possible qu'en présence d'une tumeur circonscrite et clivable. Elle sera de réalisation particulièrement facile devant une tumeur pédiculée. Si l'adénome est profondément enchassé dans la glande, son clivage et son énucléation seront plus difficiles. Il peut être nécessaire, l'ablation de l'adénome faite, de lier les petits pédicules vasculaires et éventuellement un petit canalicule pancréatique exocrine. Dans notre observation nous n'avons pas observé au cours de l'intervention d'écoulement de liquide pancréatique dans la loge, et cependant un pseudo kyste s'est développé qui a nécessité une réintervention relativement tardive.

Pour les tumeurs de gros volume (qu'elles soient bénignes ou malignes), il faut essayer de faire une énucléation qui reste souvent possible même dans les carcinomes.

b) *la pancréatectomie gauche.*

Celle-ci doit comprendre la résection de la queue et du corps de la glande, sa section portant au niveau des vaisseaux mésentériques. C'est une intervention bien codifiée, dont la technique est simple et qui peut se proposer deux buts :

— soit de permettre de compléter l'exploration de la glande et peut-être trouver l'adénome sur la pièce opératoire,

— soit de faire une pancréatectomie de réduction exécutée pour la première fois en 1928 par FINNEY avant même la première énucléation d'adénome (1929). Cette pancréatectomie peut améliorer l'hyperinsulinisme soit parce qu'une tumeur sécrétante minuscule était passée inaperçue à l'examen de la pièce opératoire, soit parce qu'il s'agissait d'un hyperinsulinisme par hyperfonctionnement des îlots de Langerhans.

— soit de faire une exérèse suffisante si la tumeur de siège gauche est volumineuse et suspecte, comme BONNEFOY en rapporte une observation dans sa thèse.

c) *la pancréatectomie totale.*

Elle a été défendue par quelques rares auteurs américains qui, après échec de la découverte de l'adénome, réalisaient une pancréatectomie gauche.

Si la recherche de l'adénome sur la pièce opératoire était négative, ils complétaient l'intervention en totalisant la pancréatectomie.

Mais la gravité de l'acte opératoire ne permet pas d'envisager cette intervention sans une certitude absolue de l'existence de l'adénome. Il paraît plus logique de l'envisager en deux temps si les troubles persistent (1^{er} temps : pancréatectomie gauche, 2^{me} temps : pancréatectomie céphalique complémentaire).

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Elles sont basées sur un diagnostic aussi précis que possible de la cause de l'hyperinsulinisme. C'est dire que les hypoglycémies d'autre nature (hépatiques, nerveuses, surrénaliennes ou hypophysaires) auront été rigoureusement éliminées. D'où l'importance d'une analyse très

soigneuse du contexte clinique, des tests biologiques et éventuellement des épreuves thérapeutiques (échec du traitement cortisonique).

Ceci dit, l'indication opératoire est impérieuse, urgente dès que l'intensité des troubles permet de poser le diagnostic d'adénome langerhansien.

On peut, si les troubles ne sont pas trop intenses, faire une épreuve thérapeutique médicale, mais en fait, très vite ou intervient.

a) Si l'adénome est découvert lors de l'exploration chirurgicale, l'indication est évidemment simple et l'énucléation est l'acte thérapeutique suffisant et idéal. Le seul problème reste celui d'adénome multiple qui pourrait entraîner une récurrence des troubles.

Dans notre observation, après la découverte et l'énucléation de l'adénome, l'exploration du reste de la glande est restée négative. Cependant le dosage de la glycémie post-opératoire reste fréquemment aux environs de 0,80. Elle est d'ailleurs très stable à ce chiffre et il n'y a aucun trouble clinique si bien qu'il est probable que ce taux faible de la glycémie est expliqué plus par un hyperfonctionnement des îlots de Langerhans que par un deuxième adénome.

b) Si l'exploration chirurgicale très soigneuse, complète, de l'ensemble de la glande pancréatique s'est avérée négative, le problème thérapeutique reste beaucoup plus difficile.

LEGER cherche à le résoudre par une biopsie extemporanée d'un fragment assez volumineux prélevé sur le corps du pancréas. Il pense que s'il n'y a pas d'adénomatose visible à l'examen, cela peut être interprété en faveur de l'existence d'un adénome incitant ainsi à une pancréatectomie gauche qui peut permettre de découvrir sur la pièce opératoire l'adénome comme cela est arrivé dans deux observations de LEGER.

Lorsque l'on fait une pancréatectomie gauche, BERNHARDT insiste sur l'intérêt de l'examen histologique post-opératoire d'où l'on pourrait tirer des indications thérapeutiques ultérieures. Il schématise les possibilités histologiques en 3 cas :

— s'il y a diminution du rapport B/A par augmentation des cellules A il faut soupçonner un adénome restant si celui-ci n'est pas découvert sur la pièce de pancréatectomie gauche. Si les troubles persistent il faut donc réintervenir pour une nouvelle exploration qui, si

elle s'avère négative, sera suivie d'une pancréatectomie totale plutôt que d'une pancréatectomie de réduction complémentaire.

— s'il y a une augmentation du rapport B/A par augmentation des cellules B, ceci serait en faveur d'une intervention itérative si les troubles persistent.

— si le rapport B/A est normal, ceci serait contre l'hypothèse d'un adénome méconnu et contre-indiquerait donc une pancréatectomie totale en cas de récurrence.

Enfin il faut citer la possibilité de lésions de pancréatite chronique associées aux lésions adénomateuses. Ainsi MATTEI, MSILJ et BONNEAU ont rapporté récemment à l'Académie de Chirurgie une observation d'hyperplasie langerhansienne adénomateuse associée à une pancréatite chronique caudale avec à l'intervention existence de méronodules durs, enchassés dans la glande, ce qui a amené à faire une pancréatectomie caudale large.

LES SUITES OPERATOIRES

I - Immédiates

C'est la surveillance du taux de glucose sanguin qui reste essentielle. On pratique des dosages répétés toutes les heures puis toutes les deux heures enfin quatre fois par jour durant les trois ou quatre jours qui suivent l'intervention.

En principe une flèche d'hyperglycémie s'observe dans les dix à quinze heures qui suivent l'intervention. Celle-ci témoigne de l'efficacité de l'acte opératoire. Si le taux dépasse 2,50 g, il est conseillé de le corriger par des perfusions d'insuline.

Dans notre observation l'augmentation de la glycémie a été modérée: 1,55 g. Elle s'est ensuite très rapidement stabilisée.

Des complications post-opératoires peuvent être observées (circulatoires, pulmonaires, péritonéales).

Elles sont en rapport avec l'importance de l'acte opératoire, sa durée d'existence de décollement toujours difficile à contrôler chez des malades obèses.

Il existe cependant dans la plupart des statistiques un taux de mortalité non négligeable :

- AIRD : 18 % de mortalité.
- HOWARD : 9,5 % dans les énucléations.
8,3 % dans les pancréatectomies.
- BREIDHAL : 8, %.
- MARSHALL : 4,2 % de mortalité opératoire et
5,3 % de mortalité globale.
- MALLET : 2 morts sur 11 cas.

II - Secondaires

a) *fistules pancréatiques* si un écoulement pancréatique se produit il est justifié de laisser sous drainage à travers le ligament gastro-colique.

Mais une fistule peut se produire autant après l'ablation de très gros adénomes qu'après les pancréatectomies partielles. Elles peuvent se tarir en quelques jours mais peuvent durer exceptionnellement plusieurs semaines.

b) dans le même ordre d'idées on peut observer des pseudo kystes pancréatiques. MALLET-GUY en a observé un au bout de deux mois qui a rapidement guéri par simple drainage.

Dans notre observation, une manifestation du même ordre a nécessité une réintervention au bout d'un mois alors que la malade allait très bien et avait quitté la clinique.

Des troubles ont pris l'allure d'une dilatation gastro-duodénale par striction duodénale au niveau de la pince mésentérique. Fort heureusement cet épisode inquiétant a guéri simplement après évacuation gastrique et drainage de la collection pancréatique.

RESULTATS

Ils sont dans l'ensemble satisfaisants et la guérison s'observe dans la majorité des cas. LEVI, dans sa thèse, rapporte les chiffres suivants de guérison: HOWARD: 79,6 % des opérés, soit 87 % des survivants - BREIDAHN: 80 % des opérés, soit 97,1 % des survivants.

— Les récidives semblent extrêmement rares et peuvent être guéries par une réintervention. Nous relevons dans la thèse de LEVI les chiffres suivants: BREIDAHN: 3 récidives sur 69 adénomes - MARSHALL: 1 récidive sur 17 adénomes - ENGELHARN et KOOREMAN: 1 récidive après guérison apparente de 13 cas.

— Le problème de la grossesse coexistant avec l'adénome pancréatique nous semble particulièrement intéressant. LEGER signale le danger théorique de malformations fœtales qu'elle implique. Nous rapportons ici une de ses observations tout à fait comparable à la nôtre:

— M^{me} BARG..., 36 ans, présente les premiers accidents en 1957, au sixième mois d'une deuxième grossesse (la première grossesse, d'une année antérieure, a été normale). Un matin, la malade ne se réveille pas. Au cinquième mois survient le second malaise, perte de connaissance complète pendant 18 heures, nécessitant l'hospitalisation.

Le 30 octobre 1957, dix jours après le terme, on provoqua l'accouchement: nouveau-né normal. Les jours suivants, apparaissent presque quotidiennement: vertiges, chutes, pertes de connaissance, sans que le sevrage effectué un mois après l'accouchement modifie les troubles. La malade est hospitalisée en janvier 1958. Fond d'œil et champ visuel normaux. Glycémie à 0,52 g. R.A. abaissée à 18,8 mEq. Amélioration par le cortancyl. Le 3 avril 1959 nouvelle hospitalisation car les crises se reproduisent malgré des périodes de rémission. Le poids est passé de 50 à 65 kg. Glycémie aux alentours de 0,60 g. Hyperglycémie provoquée dessinant un triangle de 0,81 cm². Le jeûne abaisse la glycémie à 0,32 g. Radiographie duodénale et splénoportographie normales.

Intervention le 16 avril 1959 : pancréas normal, on ne palpe ni ne voit d'adénome malgré un décollement du bloc duodénopancréatique du corps et de la queue du pancréas. On se décide pour une pancréatectomie gauche après qu'une biopsie extemporanée eut montré l'absence d'adénomatose. Sur le corps du pancréas coupe en série, nous trouvons à l'œil nu un adénome de la taille d'une petite cerise qui ne transparaissait pas sous la capsule et ne tranchait pas par une consistance anormale. Suites opératoires simples.

La glycémie post-opératoire monte à 2,34 g le lendemain de l'intervention pour revenir progressivement à la normale en dix jours. L'épreuve d'hyperglycémie est normale le 2 mai, la courbe d'hypoglycémie à l'insuline également. La malade, revue récemment, se porte bien. Elle n'a plus fait de crises hypoglycémiques. Elle est revenue à son poids antérieur, maigrissant d'autant plus vite que pendant six mois elle a souffert d'une sensation de réplétion gastrique à la moindre absorption d'aliments. Ces troubles ont régressé spontanément. Recul de deux ans sans accidents. Glycémie actuelle : 1,06 g.

Il est donc à retenir ici que l'hypoglycémie survenue au cours de la grossesse n'a pas troublé celle-ci à moins de lui imputer les dix jours de retard de l'accouchement. Le nouveau-né était normal. L'enfant, à l'âge de 2 ans 1/2, était en excellente santé.

Notre observation nous semble également très intéressante du point de vue dogmatique quant à l'influence possible d'une hypoglycémie sur le devenir de la grossesse. Bien que les manifestations hypoglycémiques soient survenues au début de la grossesse donc au moment où le fœtus est le plus sensible, la grossesse s'est ensuite développée normalement, malgré l'intervention chirurgicale, permettant la naissance d'un enfant tout à fait normal.

— Le problème du taux de la glycémie post-opératoire est assez mal précisé dans les différents travaux que nous avons consultés. Il est le plus souvent signalé que la glycémie se maintient à des chiffres normaux et que le malade n'a plus présenté d'accidents hypoglycémiques après l'intervention.

Dans le cas présenté dans cette thèse, la malade n'a plus présenté d'accidents mais la glycémie est restée constante autour de 0,80 g, ce qui peut être considéré comme normal, les taux de glycémie vraie se situant entre 0,75 et 0,89 g (FONTY). Il faut reconnaître que le plus souvent que les taux de glycémie donnés par le laboratoire sont voisins

du gramme. Aussi peut-on se demander si un certain état d'hyperfonctionnement langerhansien ne maintient pas ici ce taux à un chiffre légèrement inférieur à la normale sans toutefois avoir de retentissement pathologique.

— Les séquelles, on les voit lorsque l'intervention a été trop tardive. HOWARD, sur 153 cas, note 4 cas où des atteintes nerveuses ont persisté après l'intervention. BREIDAHN, sur 76 adénomes opérés, note 2 hémiparésies résiduelles et 6 détériorations mentales.

C'est une fois de plus insister sur l'importance du geste chirurgical et sur la rigueur de l'indication qui doit savoir imposer une intervention suffisamment précoce.

CONCLUSIONS

L'étude d'une observation originale d'adénome langheransien du pancréas évoluant en coexistence avec une grossesse permet de faire un rappel des notions d'anatomie pathologique, d'histophysiologie et de physiopathologie classiques.

Les manifestations cliniques très polymorphes d'aspect ont été caractérisées essentiellement dans cette observation par des phénomènes comateux qui ont amené la malade à consulter un neurologue.

Le diagnostic porté, qui doit être fait précocement, a été étayé par les constatations biologiques habituelles (nous rappelons à ce sujet l'importance de la glycémie faite lors des accidents, l'importance du test de Thorn, l'intérêt très modéré par contre des données radiologiques).

Le traitement de cet adénome est exclusivement chirurgical.

Les problèmes des voies d'abord, les modalités de l'exploration sont étudiés. L'idéal reste la découverte de l'adénome, comme cela a été possible dans l'observation présentée, mais la pancréatectomie gauche, dite de réduction, garde ses droits en cas d'exploration négative.

Les suites opératoires peuvent être troublées en particulier par l'existence d'un pseudo kyste pancréatique. Mais l'important ici est l'existence d'une gravidité qui a pu se développer normalement avec un enfant en bonne santé sans malformation, bien que la malade ait dû être opérée au début de sa grossesse du fait de l'importance des troubles hypoglycémiques.

VU, LE DOYEN :

J.-F. CIER.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

Pr P. BERTRAND.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 24 novembre 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ :

P. LOUIS.

BIBLIOGRAPHIE

- BARRIS R.W. — Hyperinsulinisme associated with neuro muscular disorders. **Ann. of Int. Med.**, 38, 124, 1953.
- BENOIST F., RATHERY M. et HERAUD O. — Conséquences cardiaques des états d'hypoglycémie. **Presse Méd.**, 68, 1167, 1960.
- BERNHARDT F. — Erkemmug und behandlung dishv insulinismus. **Deutsche Med. Wschr.**, 74, 1048, 1949.
- BERNHEIM M., FRANÇOIS R., SACREZ R., MALLET GUY P., FEROLDI J., GERMAIN D., SHERRER M., Mme RUITON et PRADON M. — Hypoglycémie par adénome pancréatique chez une fillette de 8 ans. Intervention, guérison. **Pédiatrie**, 16, 339, 1961.
- BERNHEIM M., LARBRE F., FRANÇOIS R., GILLY R. et PRADON M. — Hypoglycémie mortelle du pancréas chez le nouveau-né. **Pédiatrie**, 16, 631, 1961.
- BICKERSTAFF E.R., DODGE O.G., GOUREVITCH C.A. et HEARN G.W. — Adenomatosis of the islets of langerhans. **Brit. Med. J.**, 946, 997, 1000, 22 oct. 1953.
- BONNEFOY J.L. — Chirurgie des tumeurs langerhansiennes hyperinsuliniques. Thèse, Lyon, 1962.
- BORIES AZEAV A., PUJOL H. et MIROUZE J. — La place de la pancréatectomie gauche dans le traitement des accidents hypoglycémiques par adénome langerhansien. **Presse Méd.**, 71, 2361, 1963.
- BOUDIN G., CASTAIGNE P. et SABOURAUD O. — Hyperinsulinisme par adénome langerhansien. Considération sur le mécanisme physiopathologique de l'hypoglycémie. **Bulletins et mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris**, n° 17-18, 1950.
- BOULIN. — Les états hypoglycémiques. **Encycl. Méd. Chir.**, 1946.
- BREIDAHN H.D., PRIESTLEY J.T. et RYNEARSON E.H. (Rochester, Minnesota). — Clinical Aspects of hyperinsulinism. **The J.A.M.A.**, 160, 198, 204, 21 janv. 1956.
- BROCQ P., GARCIN R., GUEULETTER, FEYEL P. et GODLEWSKI S. — Hypoglycémie spontanée par adénome langerhansien. **Mém. Acad. Chir.**, 74, 693, nov. 1948.
- BROWN G.M. — The effect of A.C.T.H. in a case bets islet Cell. adenoma of pancreas. **Am. J. Digest. Dis.**, 18, 145 146, 1951.
- BRUNSCHWIG A. — Surgery of pancreatic tumors. The CV. Mosby Co., St. Louis, 1942.
- BRUNSCHWIG A. et ALLEN J.G. — Specific action of alloxan uspon pancreatic islet cells and convoluted troubles of kidnez.
- CAMMIDGE P.J. — L'hypoglycémie chronique. **Brit. Med. Journ.**, 3.617, 818, 1930.

- CRAIN E.L. et THORN G.W. — Function ning pancreatic islet cell. adenomas. A review of the litterature and presentation of two new differential test. *Medecine*, 28, 427, 1949.
- DECHAUME D., VACHON A., BLONCET P., SCHOTT B. et BUFFARD P. — Grande hypoglycémie par adénome pancréatique. *Lyon Chir.*, 11, 20, 1948.
- DEGENNES J.L., JUNGERS P., SALTIEL H., MERCADIER M. et DECOURT J. — Sur les méthodes de diagnostic des hypoglycémies par adénome langerhansien, (à propos d'une observation d'adénome localisé dans le petit pancréas de Winslow ayant nécessité 4 interventions chirurgicales). *Presse Méd.*, 71, 1708, 1963, et 71, 1735, 1963.
- DE PEYSTER F.A. et GILCHRIST R.K. — Clinical respons of spontaneous hypoglycemia to dietary and the rapy. *J.A.M.A.*, 255, 884, juil. 1954.
- DUFF G.L. et MURRAY E.G.D. — The pathology of islet cell. tumors of the pancreas. *Prog. Med. Sci.*, 207, 437, 1942.
- DUCAN MURRAY W.G. (Aberdeen). — Hyperinsulinisme dû à un adénome langerhansien. *Brit. Med. Jour.*, 4603, 521-523, 1950.
- ELLISON E.H. — Ulcerogenic tumors. *Surgery*, 40, 147-170, 1956.
- FAJANS S.F. et CONN J.W. — An intravenous test as an adjunct in the diagnosis of the pancreatic islet coll. adenoma. *J. Lab. Clin. Med.*, 58, 811, 1959.
- FAJANS S.F., SCHNEIDER J.M., SCHTEINGART D.E. et CONN J.W. — The diagnostic value of sodium tolbutamid in hypoglycemia states. *J. Clin. Endocr. Metab.*, 21, 371, 1961.
- FRANTZ V.K. — Tumors of islet cell. with hyperinsulinism, benign, malignant and questionable. *Ann. Surg.*, 112, 161-176, 1940.
- FRANTZ V.K. — Adenomatosis of islet cells with hyperinsulinism. *Ann. Surg.*, 119, 824, 1944.
- GARLAND H. (Wakefield). — Pancreatic islet adenomatosis with hypoglycaemic episodes. *Brit. Med. J.*, 967-971, oct. 1957.
- GAUTHIER V., DESROSIERS J., JEAN et POLIQUIN P.A. — Hyperinsulinisme sans tumeur langerhansienne. Etude d'une observation. *Laval Médical*, 29, 599-620, mai 1960.
- GELDRICH J. — Uber einen unter dem bild der säuglingstoxikose aufgetretenen fall von hyperinsulinismus. *Mschr. Kund.*, 81, 29, 1939.
- GRAHAM E.A. et HARTMAN A.F. — Subtotal resection of the pancréal for hypoglycemia. *Surg. Gyn. Obst.*, 59, 474, 1934.
- HEBERDEN P. et FRIEDLANDER F. — Hypoglycémie coma. *Arch. Dis. Child.*, 30, 371, 1955.
- HIMMWITCH W.A. et SULLIVAN W.T. — Chemical constituents of brain-cemia convulsions and fever. *J. of Nerw. and Mental Dis.*, 124, 21, 1956.
- HOWARD J. — Differential diagnosis and therapy of spontaneous hypoglycemia. *V.A. Tech. Bull.*, 10, 108, 1955.
- HOWARD J., MOSS N.H. et RHOADS J.E. — Collective review : hyperinsulinism and islet tumors of the pancreas. *Int. Abst. Surg.*, 90, 417, 1950.
- HOWLAND G., CAMPBELL W.R., MALTBY E.J. et ROBINSON W.L. — Dysinsulinism : convulsions and coma due to islet cell tumor of the pancreas with operation and cure. *J.A.M.A.*, 93, 674, 1929.
- ISAJI M. — Über Inselzlladenome und inselzelle carcinome des bauchspeichel dirüse. *Krankf. Zschrf. Path.*, 53, 178, 1939.
- JIRASEK A.J. et POSTRANECKYO. — Un cas d'adénome des îlots de Langerhans, diagnostic, opération, guérison. *Pres. Méd.*, 46, 671, 1938.

- KELLY J.D.C. (Londres). — Diagnostic of islet cell tumors of the pancreas. **The Lancet**, 6924, 668-670, 12 mars 1955.
- LABBE M. — Le diagnostic du coma hypoglycémique. **Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 503, 23, mars 1928.
- LABBE M., BRULE M. et BILLET B. — Hypoglycémie à symptomatologie digestive. **Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris**, 101, 1932.
- LAFON R., BILLET M. et BILLET B. — Modifications des électrolytes et œdème cérébral au cours du coma insulinaire. **Montpellier Méd.**, 46, 292, 1954.
- LAIDLAW G.F. — Nesidioblastoma, tumor of islet of pancreas. **Am. J. Path.**, 14, 125, 1938.
- LAROCHELLE L.N. et MORIN Y. (Québec). — L'hyperinsulinisme par adénome du pancréas. **Laval Médical**, 18, 1345-1360, déc. 1953.
- LEGER L. et CAZES B. — Hypersécrétion gastrique, ulcère digestif, tumeur langerhansienne, non insulino-gène. Syndrome de Zollinger et Ellison. **Presse Méd.**, 66, 958, 1958.
- LEGER L. et BREHAN J. — Chirurgie du pancréas. Monographies chirurgicales. Masson Ed., 1956.
- LEGER L. et PILLOT A. — Etude de la formule cellulaire des îlots de Langerhans dans la chirurgie des états hypoglycémiques, à propos de 2 cas personnels. **Presse Méd.**, 63, 1353-1355, 1955.
- LEGER L., DUPUY R., SORS C., MAGDELEINE M., JOUAN F., DESGEORGES H., MOUKTAR M. et LEMAIGRE C. — Hyperplasie adénomateuse du pancréas endocrine, diarrhée et douleurs. Une nouvelle entité anatomoclinique. **Presse Méd.**, 56, 2739, 1962.
- LEGER L., DUPUY R. et HARTMAN L. — Lithiase apancréatique associée à une tumeur fibro-langerhansienne. Pancréatectomie gauche. **Bull. et Mens. Soc. Méd. Hôp. de Paris**, 4, 525, mai 1953.
- LESTRADET H. et DEMENIBUS C.H. — Les hypoglycémies - Essai d'interprétation physiopathologique. **Arch. Franç. de Pédiat.**, 13, 961, 1956.
- LEVI J.P. — Les adénomes langerhansiens (à l'exception des tumeurs malignes) ; à propos de 6 observations. Thèse, Paris, 1960.
- LIDZ T., MILLER J.M., PADGET P. et STEDEM A. — Muscular atrophy and pseudologia fantastica associated with islet cell adenoma of the pancreas. **Arch. Neur. Psych.**, 62, 304, 1949.
- LIOTTA D. — Pour le diagnostic des tumeurs du pancréas : la duodéno-graphie hypotonique. **Lyon Chir.**, 50, 455, 1955.
- LOPEZ KRUGER R. et DOCKERTY M.B. — Tumors of islets of Langerhans. **Surg. Gyn. Obst.**, 85, 495, 1947.
- MAC CALLUM W.G. — Hypertrophy of the islands of Langerhans in diabetes mellitus. **Am. J. M. Sci.**, 133, 432, 1907.
- MAC CLENAHAM W.V. et NORRIS G.W. — Adenoma of the islands of Langerhans with associated hypoglycemia. **Am. J. of the Med. Sci.**, 117, 93, 1929.
- MAC QUARRIE J. — Idiopathie spontaneously occurring hypoglycemia infants ; clinical significance of problem and treatment. **A.M.A. Am. J. Dis. Childh.**, 87, 399, 423, 1954.
- MAHLER R.J., GRANN V., RUBIN A.L. et LUBASH G.D. — Functioning islet cell adenoma. **J.A.M.A.**, 188, 791, juin 1964.
- MAILLET P. — Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. Thèse. Lyon, 1943.

- MALLET GUY P. et MAILLET P. — Hypoglycémies spontanées. Le traitement chirurgical de l'hyperinsulinisme. *Médecine et chirurgie*, 1944.
- MALLET GUY P., GIRARD M. et FEROLDI J. — Adénome langerhansien dissimulé découvert à la coupe de la pièce de pancréatectomie. *Arch. Mal. App. Dig.*, 722-725, 1951.
- MALMBERG N. et WAHLGRE F. — Contribution à la connaissance des états hypoglycémiques de l'enfance. *Acta Paed.*, 19, 457, 1937.
- MARTIN J.F., PLAUCHU M. et FEROLDI J. — Les adénomes langerhansiens du pancréas. *J. de Méd. de Lyon*, 32, 173, 1951.
- MERCER A.H., POLLARD R.J. et OWEN C.I. — Two cases of islet cell adenomas in known diabetes mellitus. *Gran. Hosp. Bull.* (Detroit), 35, 137-147, 1957.
- MALDAWER M.P., NARDI G.L. et PARKER I.W. — Concomitance of multiple adenomas of the parathyroids and pancreatic islets tumor of the pituitary: a syndrome with familial incidence. *Am. J. Med. Sci.*, 228, 190, 1954.
- MOUNIER KUHN A. et DESJACQUES P. — Les adénomes langerhansiens. *Presse Méd.*, 69, 2141, 1961.
- MULDER Q.W., BASTRON J.A. et LAMBERT E.H. — Hyperinsulinic neuropathy. *Neurology*, 6, 627-635, 1956.
- NATALI C. — Singli adenomi insulari del pancreas. *Tumori*, 14, 244, 1928.
- PATELLANI E. — Tumore delle isole pancreatiche a cellule A. *Chirurgia*, I, 10, 1955.
- PAULINOFILHO A.P., CAVALCANTI A. et PAULINONETTO A. — Islet cell tumours of the pancreas associated with hyperinsulinism. Report of two cases. *Am. J. Dig. Dis.*, 7, 153-159, février 1962.
- PEYCELON R., BERNAY P., REPLUMAZ P. et LARBRE. — Hyperinsulinisme par adénome langerhansien. Adénomectomie. Guérison. *Arch. Mal. App. Dig.*, 44, 1292-1295, 1955.
- POPPER H. et WOZASEK O. — Uber diasta sehemmung in der leber bei tödlich verlanfender insulinhypoglyckämie. *Arch. F. Path. Anat. U. phys.*, 288, 673, 1933.
- PORTER M.R. et FRANTZ V.K. — Tumors associated with hypoglycemia pancreatic and extra pancreatic. *Am. J. Med.*, 21, 944-961, 1956.
- PRIEST W.M. et ALEXANDER M.K. — Islet cell tumor of the pancreas with petic ulceration and hypocalcemia. *Lancet*, 273, 1145, 1957.
- ROSENDAHL G. — Diabetes mellitus and hypoglycemia. *Acta Med. Scandinau.*, 66, 100-108, 1927.
- SCHWARZHOFF E. — Hyperinsulinisme et tumeurs des îlots de Langerhans. *Arch. Klin. Chir.*, 272, 136, 1952.
- SENDRAIL M. — L'étude de la glycorégulation par le test de tolérance à l'insuline. *C.R. Soc. de Biol. de Paris*, 99, 101, 1928.
- SENDRAIL M. — Diagnostic des hypoglycémies chroniques et indications thérapeutiques. *Revue du Praticien*, 26, 2845, 1957.
- SENDRAIL M., GERAUD J., BAZEK A. et GLEIZES L. — Sur l'étude cyto-logique du pancréas endocrine dans l'hyperinsulinisme tumoral et dans l'hyperinsulinisme fonctionnel. *Bull. Acad. Nat. Méd.*, 141, 244, 1957.
- SENDRAIL M. — Données actuelles sur l'épreuve de tolérance à l'insuline et son rôle dans l'exploration du pancréas endocrine. *Rev. Méd. Chir. Mal. Foie*, 11 nov. 1945.
- SENDRAIL M. — L'hyperinsulinisme. Masson et C^{ie} Edit., Paris, 1947.

- SILFVERSKJOLD B.P. — Polyneuropathy hypoglycemia, late peripheral paresis after hypoglycemic attacks in two insulinoma patients. **Acta Med. Scand.**, 125, 502, 1946.
- STADIE W.C. — Recent advances insulinis research. **Diabetes**, 5, 263, 1956.
- THOMERET G., DUBOST T.C. et DEUIL R. — Guérison d'une hypoglycémie grave avec ablation d'un adénome pancréatique des îlots de Langerhans. **Mém. Acad. Chir.**, 84, 61-67, 1958.
- TOM M.I. et RICHARDSON J.C. — Hypoglycemia from islet cell tumor of pancreas with amyotrophy and cerebrospinal nerve cell changes. **J. Neur. Path.**, 10, 571, 1951.
- UNDERDAHL L.O., WILNER L.B. et BLACK B.M. — Multiple endocrine adenomas. Report of 8 cases in which the parathyroids, pituitary and pancreatic islets were involved. **J. Chir. Endocrinol.**, 13, 20, 1953.
- VAN DER SAR H., BOSSCHIETER E., HUGENHOLTZ M. et VAN DER HOBUEEN. — Spontaneous hypoglycemic attacks due to insulinoma. **Med. Geo. Trop.**, 8, 85, 1956.
- VON SAVER BRUCH F. — Die chirurgische behandlung der durch insulinadenome bedingten hypoglykämischen zustände. **Schweitz Med. Wehrsch.**, 70, 587, 1940.
- WARRENS S. Adenoma of islands of Langerhans. **Am. J. Path.**, 2, 335, 1926.
- WAUGH. — Symposium some aspects of surgery of endocrine glands; islet cell tumors of pancreas. **S. Clin. North. Am.**, 32, 1072, 1086, 1952.
- WHIPPLE A. O. — Surgical therapy of hyperinsulinism. **J. int. Chir.**, 3, 237, 1938.
- WHIPPLE A.O. — Islet cell tumors of the pancreas. **Canad. M. A. J.**, 66, 334, 1952.
- WHIPPLE A.O. et FRANTZ V.K. — Adenoma of islet cell with hyperinsulinism. **Am. Surg.**, 101, 1299, 1935.
- ZHDANOV V.S. — Diabète chez un patient ayant une tumeur langerhansienne. **Ark. Parth.**, 18, 92-93, 1956.
- ZOLLINGER R.M. et ELLISON E.H. — Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with alpha cell tumors of the pancreas. **Ann. Surg.**, 142, 709, 1955.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
OBSERVATION	14
HISTORIQUE	18
ANATOMIE - PATHOLOGIE	20
HISTOPHYSIOLOGIE	23
PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERINSULINISME	25
ETUDE CLINIQUE	30
DIAGNOSTIC DES HYPOGLYCÉMIES PAR ADÉNOME LANGERHANSIEN.....	37
FORMES CLINIQUES	43
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL	45
TRAITEMENT	48
RÉSULTATS	55
CONCLUSIONS	58
BIBLIOGRAPHIE	59

